

**Zur zentralen Wirkung eines
per os anwendbaren Antimykotikums**

Wolfgang Karl Joseph Höcht

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung der
Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Zur zentralen Wirkung eines

per os anwendbaren Antimykotikums

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Wolfgang Karl Joseph Höcht

aus

München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.7.1974



Einleitung

I. Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist eine Darstellung der Geschichte der deutschen Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts. Sie ist in drei Teile gegliedert: I. Einleitung, II. Die deutsche Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts, III. Die deutsche Literatur von der Mitte des 19. bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts.

Die vorliegende Arbeit ist eine Darstellung der Geschichte der deutschen Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts.

Meinen Eltern gewidmet.

Die vorliegende Arbeit ist eine Darstellung der Geschichte der deutschen Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts. Sie ist in drei Teile gegliedert: I. Einleitung, II. Die deutsche Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts, III. Die deutsche Literatur von der Mitte des 19. bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts.

Die vorliegende Arbeit ist eine Darstellung der Geschichte der deutschen Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts. Sie ist in drei Teile gegliedert: I. Einleitung, II. Die deutsche Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts, III. Die deutsche Literatur von der Mitte des 19. bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts.

Inhaltsverzeichnis

I. PROBLEM

II. METHODE UND MATERIAL

1. Versuchspersonen
2. Versuchsanordnung
3. Ableitungstechnik
4. Auswertung

III. BEFUNDE

1. EEG
 - a) Vigilanz
 - b) Maximale Schlaftiefe
 - c) Besondere Graphoelemente
2. Okulogramm
3. Puls
4. Atmung
5. Subjektive Angaben
6. Blutdruck

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURANGABEN

I. PROBLEM

Organ- und Systemmykosen haben im allgemeinen als sekundäre Infektion eine pathogenetische Bedeutung; dabei muß eine primäre Erkrankung und als Folge davon ein abwehrgeschwächter Organismus als entscheidender Faktor angenommen werden.

Mit "BAY c 9263" wurde ein per os anwendbares Antimykotikum entwickelt, das leicht applizierbar und gut streubar ist und ein breites Wirkungsspektrum besitzt.

Ziel der klinischen Prüfung ist neben der Sicherung der Wirksamkeit bei Applikation per os und neben der Abgrenzung der therapeutischen Breite die Erfassung der Nebenwirkungen. In der nachfolgenden Arbeit soll das Medikament auf eine mögliche sedierende Nebenwirkung untersucht werden. Dazu wurden auch elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen herangezogen.

Bei dem Präparat handelt es sich um (1-imidazolyl)-diphenylelessigsäure-methylester-hydrochlorid. Die Substanz stand in Kapselform für den Versuch zur Verfügung. Eine Kapsel enthielt 0,5 g des Präparates. Die gelbliche Substanz ist geschmacklos und wasserlöslich. Nach Untersuchungen, die im Institut für medizinische Mikrobiologie der BAYER AG durchgeführt wurden, zeigte sich bei der experimentellen Infektion im Tierversuch je nach Konzentration eine fungistati-

sche - dabei werden nur proliferierende Keime erfaßt - oder fungizide Wirkung, wobei die Population bis auf 5 % reduziert wurde. Folgende Gruppen werden erfaßt:

1. Sproßpilze, Chromomyceten, biphasische Pilze
2. Schimmelpilze, besonders Aspergillus
3. Trichophyton

Toxikologische Untersuchungen an Ratten ergaben neben einer Hepatomegalie histopathologisch auch degenerative Veränderungen der Leberzellen. Bei Hunden war eine gastro-intestinale Unverträglichkeit festzustellen. Auch hier war das Gewicht der Leber angestiegen. Die Erscheinungen bildeten sich aber in kurzer Zeit wieder zurück.

II. METHODE UND MATERIAL

1. Versuchspersonen

Bei den Probanden, die sich freiwillig für den Versuch zur Verfügung gestellt hatten, handelte es sich um gesunde Personen im Alter von 22 - 27 Jahren. Sechs der Probanden waren männlichen und drei weiblichen Geschlechts (Tab. 1). Zwei der drei weiblichen Versuchspersonen nahmen Kontrazeptiva ein. Die Versuchsteilnehmer wurden angehalten, den Nikotin- und Alkoholkonsum weitgehend einzuschränken, um möglichst objektive Versuchswerte zu bekommen. Fünf (Vp. 1, 2, 4, 5, und 9) hatten schon an früheren Versuchsreihen teilgenommen und waren mit der Umgebung und der Untersuchungstechnik vertraut.

	Alter	Geschlecht	Name	Gewicht (kg)
Vp. 1	25	m	HI.Al.	72
Vp. 2	22	w	AN.El.	64
Vp. 3	22	m	HEI.Fr.	80
Vp. 4	27	m	SE.Al.	78
Vp. 5	23	m	SE.Ot.	83
Vp. 6	23	m	DAU.He.	75
Vp. 7	23	m	GM.Ka.	71
Vp. 8	25	w	NI.Ro.	59
Vp. 9	26	w	FL.Mo.	60

Tab. 1: Alter, Geschlecht, Name und Gewicht der Probanden.

2. Versuchsanordnung

Acht Tage lang wurde dreimal täglich in Abständen von acht Stunden je 1 Kapsel von 500 mg eingenommen. Am ersten, vierten und achten Tag der Einnahme wurde das EEG abgeleitet, und zwar zwei Stunden nach der ersten Tageseinnahme. Vor der Medikation wurde von allen Testpersonen das Ausgangsverhalten festgestellt und der vergleichenden Beurteilung zugrunde gelegt.

Das EEG wurde jeweils 50 Minuten lang abgeleitet. Dabei lagen die Versuchspersonen mit Straßenkleidern auf einer Liege im verdunkelten Versuchsraum. Die Testpersonen wurden verpflichtet, die Einnahme telefonisch zu bestätigen. Aufgrund der guten Zusammenarbeit zwischen den Teilnehmern und dem Versuchsleiter darf eine regelmäßige Einnahme der Kapseln angenommen werden.

3. Ableitungstechnik

Für den Versuch stand ein EEG-Gerät "Neuroscript 97" der Firma HELBIG zur Verfügung. Von den vorhandenen 12 Kanälen wurden 8 zum Messen der Hirnstromtätigkeit benötigt. Mit den restlichen Kanälen wurden Okulogramm, Mechanogramm, Atemfrequenz und Pulsfrequenz registriert. Die EEG-Elektroden wurden mit Hilfe einer Elektrodenhaube in paramedianen Reihen am Kopf fixiert. Sie waren frontal, präzentral, zentral, parietal und occipital befestigt. Die Ableitung erfolgte bipolar. Um die langsamen (LAB) und raschen (RAB) Augenbewegungen erfassen zu können, wurden kleine Klebeelektroden beidseits am lateralen Augenwinkel befestigt. Mit Hilfe eines Mikrovibrationsmessers, der neben dem rechten Fuß auf der Liege aufgestellt wurde, konnten Mikrobewegungen und Myokloni registriert werden. Die Pulsfrequenz wurde durch die erste Ableitung (rechter Arm - linker Arm) des EKG bestimmt. Ein Quetschkondensator, der am unteren Rippenbogen festgeschnallt wurde, zeichnete die Atemfrequenz auf.

4. Auswertung

Die bewährteste Methode zum Erkennen und Messen der sedierenden Komponente eines Medikaments stellen die Vigilanz- und Schlaftiefenbestimmung mittels des Elektroenzephalogrammes dar. Die Aufeinanderfolge von bestimmten, im EEG abgrenzbaren Stadien zeigt den Übergang vom Wachzustand in den Schlaf an. DEMENT, KLEITMANN, GIBBS, LOOMIS und ROTH haben diese Stadien nach bestimmten Gesichtspunkten beschrieben und mit den Buchstaben A - D bzw. mit den Ziffern I - V benannt. Im Vergleich zur Spontanaktivität kann man erkennen, ob sich die Frequenz der Wellen erhöht und die Amplitude abnimmt (Desynchro-

nisation) oder ob sich die Frequenz verlangsamt und die Höhe der Wellen zunimmt (Synchronisation). Einige Pharmaka wirken im Sinne einer Desynchronisation (Stimulantien), andere im Sinne einer Synchronisation (Sedativa). Die Charakteristika der einzelnen Stadien ergeben sich aus Abbildung 1.

STADIENBEZEICHNUNG				EEG-MUSTER		
Dreistufige Loomis	VERHALTEN		Korh	FÜHRENDES KENNZEICHEN	REAKTION	
	Gnäs	Wachheit		A ₀	Normvariante	Lidschlußeffekt
I	A	Ermüdung	A ₁	1	α-Diffusion α klein, spärlich, langsam	Lidschlußeffekt Lidschlußeffekt verringert oder paradox
			A ₂			
	B	Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	2a 2b 2c	flache δ σ klein, δ mittelhoch σ mittelhoch, δ mittelhoch	keine kleine Vertex-W. hohe Vertex-W.
II	C	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe δ + σ, 30 % d. Zeit hohe δ, 50 % d. Zeit langs. δ, fast kont.	K-Komplexe
	D	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ bis 30 % d. Zeit δ bis 50 % d. Zeit δ bis 80 % d. Zeit	breite K-Kompl. δ-Aktivierung
IV	E	Tiefer Schlaf	E	5	langs. δ, hoch kontinuierlich	keine
V		Periode der Augenbewegungen	PAB	0	flach, rasch, A ₁ —B ₂ mit Augenbew.	z. T. keine (B ₀) z. T. Vertex-W.

Abb. 1: Schlafstadien nach LOOMIS et al., modifiziert von KUGLER.

Hierbei bezeichnet A₀ das Stadium des Wachseins, A₁ und A₂ stellen die Stadien der Vigilanzabnahme dar. Dabei kommt es zu einer kurzzeitigen Amplitudenzunahme und einer stärkeren Diffusion von α-Wellen, wobei sich oft eine zunehmende Synchronisation der α-Wellen erkennen läßt. Im Stadium A₂ nimmt die Amplitude und die Frequenz der α-Wellen ab, wobei sich der

α -Rhythmus auflöst. Im Stadium B_0 flacht die Kurve ab, ν - oder Zwischenwellen beherrschen das Bild. Im Einschlafstadium B_1 kommt es zu einer Zunahme der β - und ν -Wellen, was sich im Stadium C (leichter Schlaf) noch verstärkt; die β -Tätigkeit ist präzentral ausgeprägt. Im mittleren und tiefen Schlaf (Stadien D und E) herrschen die langsamen δ -Wellen vor, die eine Frequenz von 0,5 - 3/sec. umfassen.

KUHLO (1965) wies darauf hin, daß Einschlafstadien im EEG zu falscher Deutung verleiten können, da das Hirnstrombild des Einschlafstadiums dem des Traumstadiums und dem des paradoxen Schlafes ähnelt. Hier zeigen sich entgegen den klassischen Schlafstadien niedrige und rasche Potentiale, wie schon DEMENT und KLEITMANN (1955-57) feststellen konnten. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, sind für das Einschlafen im EEG folgende entscheidende Kriterien zu beachten: Verschwinden der α -Wellen, Auftreten von ν - oder Zwischenwellen, α -Aktivierung bei Weckreizen und langsame Pendeldeviationen der Augen. Einzelne EEG-Muster von zwei gesunden Versuchspersonen zeigen die Abbildungen 2 - 5 sowie 6 - 9.

AN. El., 22 ♀

20.11.70

BAY c 9263

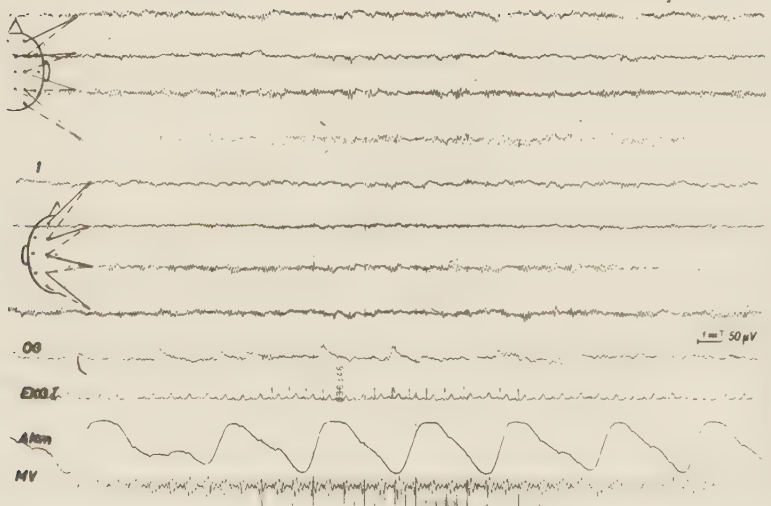


Abb. 2: EEG einer normalen Versuchsperson (vor Medikation) mit geringen Unregelmäßigkeiten der spindeligen 9-10/sec.-Tätigkeit. Im Okulogramm einzelne rasche Augenbewegungen (RAB) des Wachzustandes. Im EKG regelmäßige Pulsfrequenz von 84. Regelmäßige Atmung. Puls-synchrone Gliederung der Mikrovibrationen (MV).

AN. El., 22 ♀

24.11.70

BAY c 9263

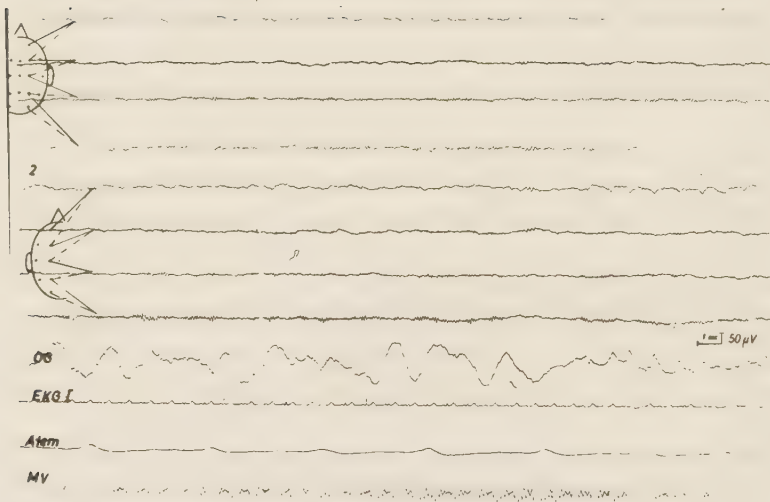


Abb. 3: EEG-Kontrolle einer normalen Versuchsperson 2 Stdn. nach 1. Einnahme des Mittels. Spindelige 10-11/sec.-Tätigkeit. Rasche Augenbewegungen des Wachzustandes (RAB), gelegentlich Serien von langsameren Bulbusbewegungen (LAB) als Ausdruck einer verringerten Vigilanz. Im EEG einzelne etwas höhere, monomorphe 6-7/sec. Serien präzentral. Pulsfrequenz 75. Regelmäßige Atmung. Im Vergleich zur ersten Ableitung etwas niedrigere α -Tätigkeit.

AN. El., 22 ♀

1.12.70

BAY c 9263

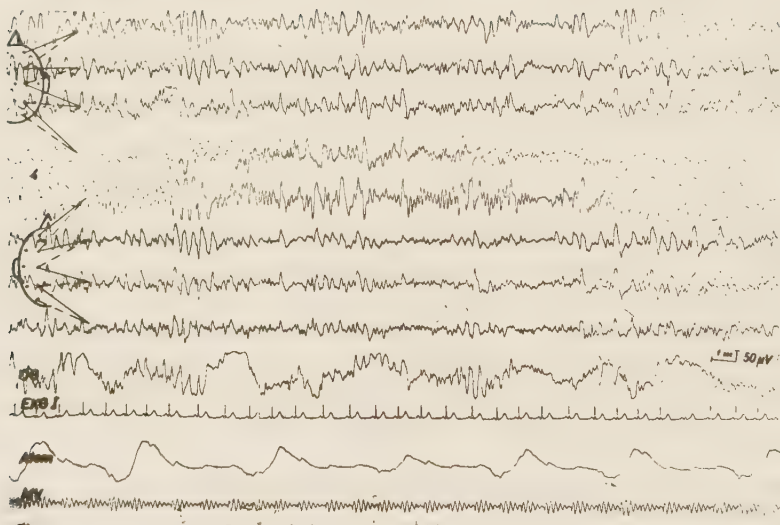


Abb. 5: Abnormes EEG einer gesunden Versuchsperson nach 7-tägiger Einnahme des Medikaments. Zeitweilig höhere, unregelmäßige Grundtätigkeit und diffuse 3/sec.-Tätigkeit, zum Teil in bilateralen Gruppen und Serien. Pulsfrequenz 60.

FL. Mo., 26 ♀ 23.11.70

BAY c 9263

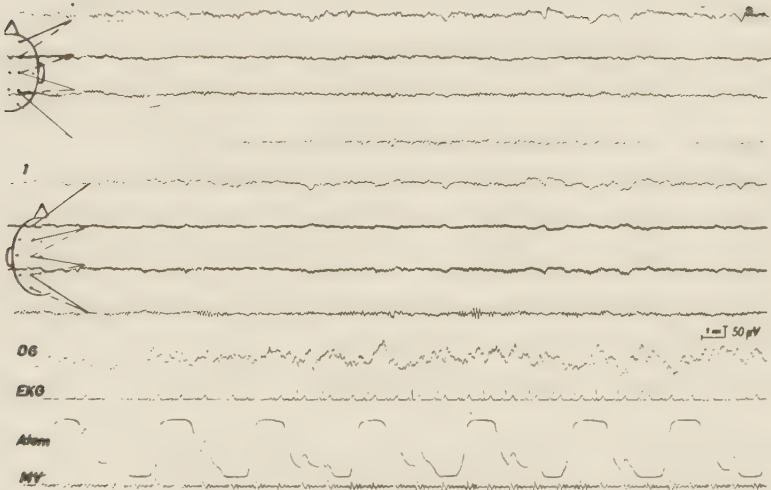


Abb. 6: EEG einer gesunden Versuchsperson mit unregelmäßiger 9/sec.-Tätigkeit. Rasche Augenbewegungen des Wachzustandes (RAB) vor Einnahme des Mittels.

FL. Mo., 26 ♀

26.11.70

BAY c 9263

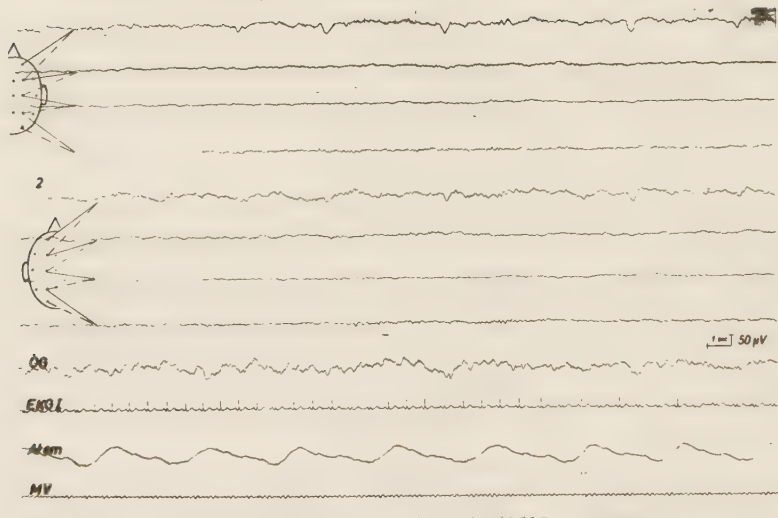


Abb. 7: EEG einer gesunden Versuchsperson. Niedrigere Grundtätigkeit. Pulsfrequenz 80.
Ableitung 2 Stdn. nach 1. Einnahme des Medikaments.

FL. Mo., 26 ♀ . 29.11.70

BAY c 9263

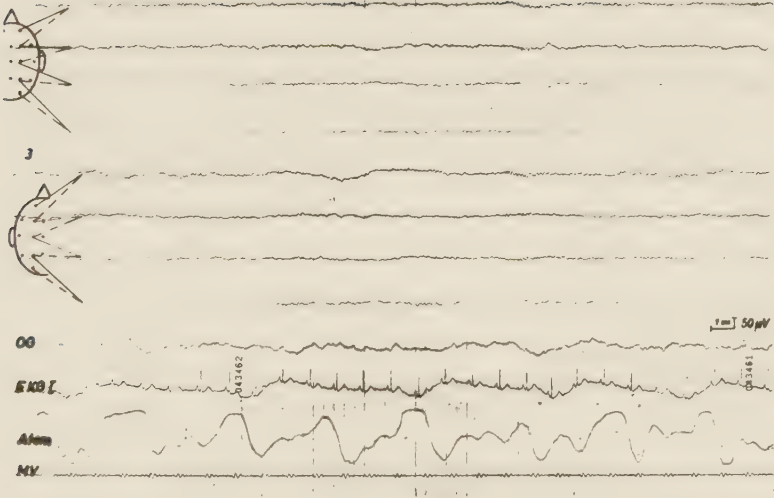


Abb. 8: EEG einer gesunden Versuchsperson nach 3-tägiger Einnahme. Niedrige, langsamere Grundtätigkeit entsprechend einer verringerten Aufmerksamkeitsspannung. Pulsfrequenz 60.

FL. Mo.,

26 ♀

3.12.70

BAY c 9263

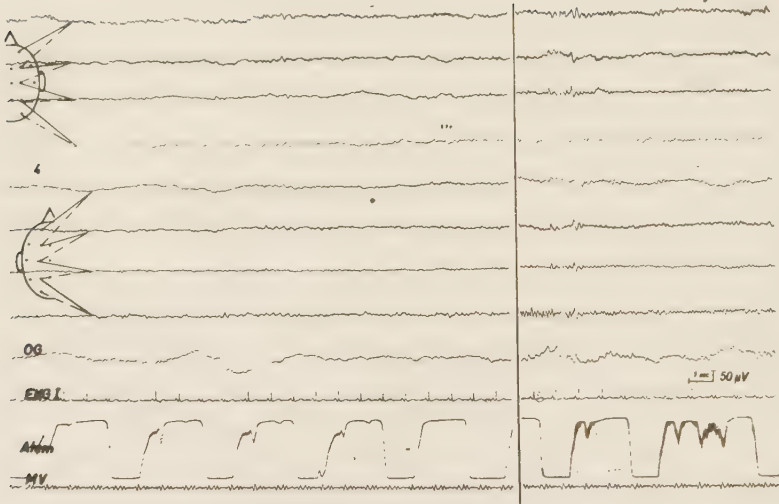


Abb. 9: EEG einer gesunden Versuchsperson nach 7-tägiger Einnahme des Mittels. Zeitweilig langsamere Grundtätigkeit. Gelegentlich kurze, überhöhte δ -Gruppen bei wechselnder Vigilanz.

Von jeder Person wurden neben dem Ausgangs-EEG noch 3 weitere Kurven ausgewertet (Ableitung 2 Stdn. nach 1. Einnahme des Medikaments, nach 3-tägiger und nach 7-tägiger Einnahme). Insgesamt standen 36 EEG-Kurven zur Verfügung. Die Ableitung erfolgte jeweils 50 Minuten lang. Dabei wurde eine Papiergeschwindigkeit von 15 mm/sec. gewählt. Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt. Zur Errechnung der Schlafentiefe wurden die einzelnen EEG-Stadien einer arithmetischen Zahlenreihe $A_0 = 0$, $A_1 = 1$, $A_2 = 2$, $B_0 = 3$ usw. gleichgesetzt (Abbildungen 10 - 12).

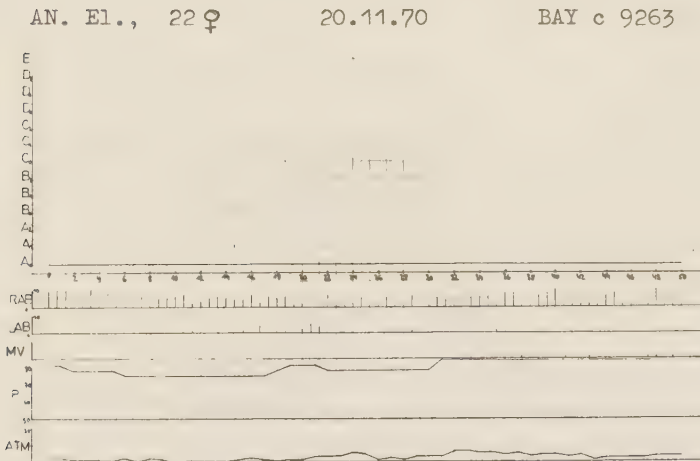


Abb. 10a

AN. El., 22 ♀

20.11.70

BAY c 9263

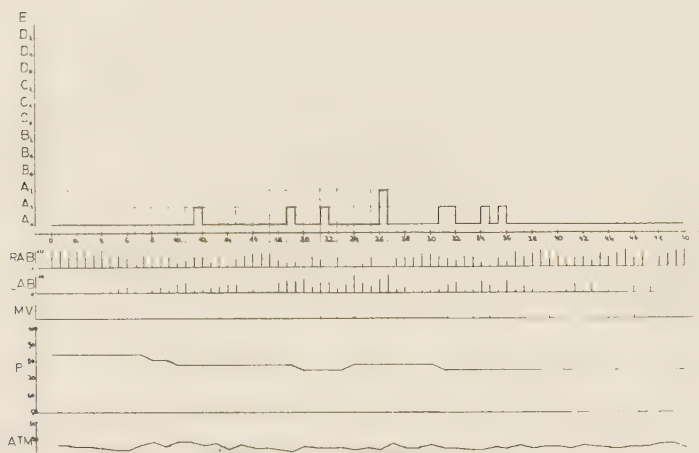


Abb. 10b

AN. El., 22 ♀

27.11.70

BAY c 9263

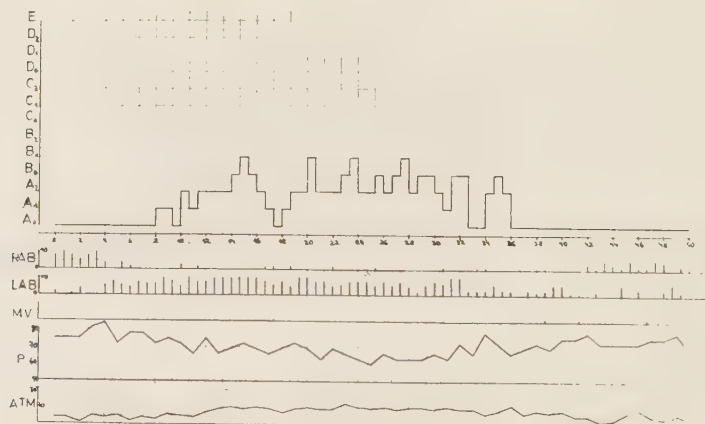


Abb. 10c

AN. El., 22 ♀

1.12.70

BAY c 9263

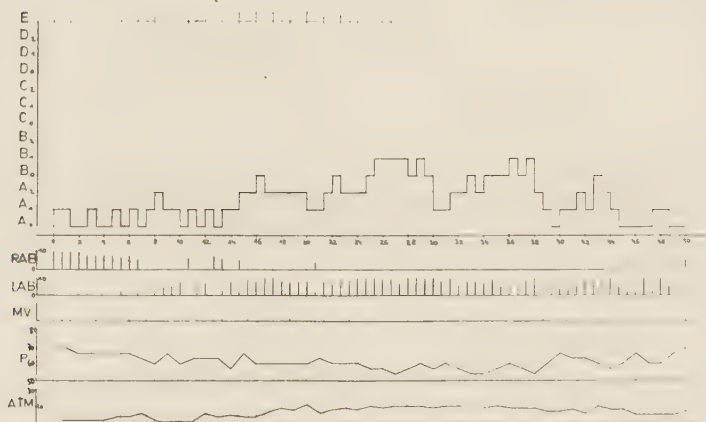


Abb. 10d

Abb. 10a-d: Vigilanzverläufe (Hypnogramme) einer gesunden Versuchsperson vor Einnahme (a), 2 Stdn. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und 7-tägiger (d) Einnahme des Präparates. Der Vergleich der vier Hypnogramme zeigt eine Zunahme spontaner Vigilanzminderungen, eine Abnahme der raschen Augenbewegungen (RAB) und eine Zunahme der langsamen Augenbewegungen beginnender Schläfrigkeitsstadien (LAB). In den Körperbewegungen (Mikrovibrationen; MV) keine wesentliche Änderung. Absinken der Pulsfrequenz bei besserer Entspannung und Übergang in Schläfrigkeitsstadien (P), in der Atemfrequenz Zunahme bei Schläfrigkeit (offenbar durch eine Verschiebung der Mittellage bei besser Entspannung bedingt; ATM).

FL. Mo., 26 ♀

23.11.70

BAY c 9263

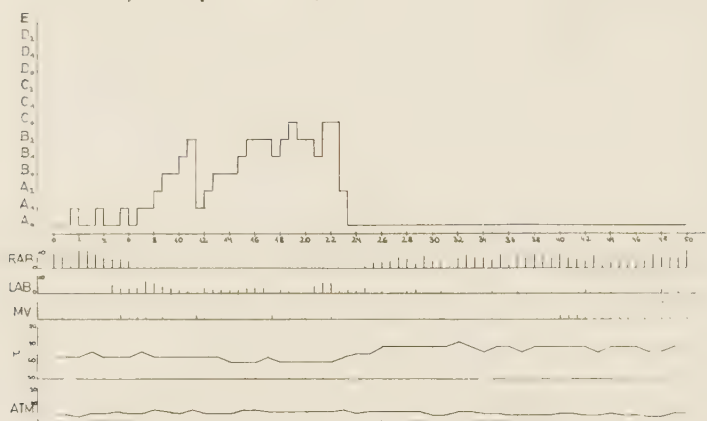


Abb. 11a

FL. Mo., 26 ♀

26.11.70

BAY c 9263

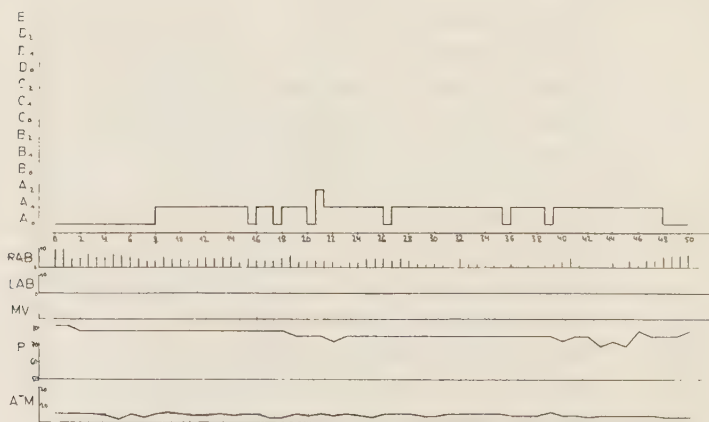


Abb. 11b

FL. Mo., 26 ♀

29.11.70

BAY c 9263

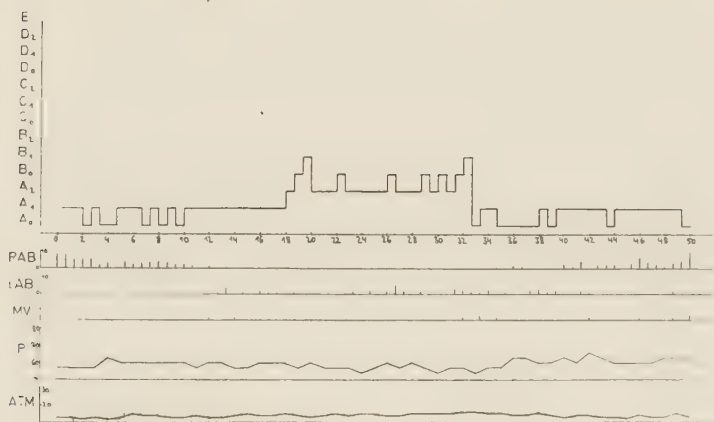


Abb. 11c

FL. Mo., 26 ♀

3.12.70

BAY c 9263

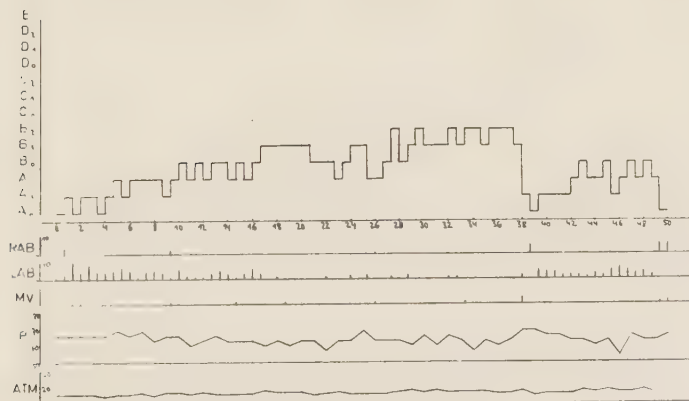


Abb. 11d

Zu Abbildung 11a-d:

Vigilanzverläufe (Hypnogramme) einer gesunden Versuchsperson vor Einnahme (a), 2 Std. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und nach 7-tägiger (d) Einnahme des Präparates. Zunahme von Stadien besserer Entspannung und beginnender leichter Schläfrigkeit. Geringere Schwankungen als bei Abb. 10. Übereinstimmendes Verhalten von raschen und langsamen Augenbewegungen. Atemfrequenz ohne charakteristische Änderung.

SE. Ot., 23.11.70

20.11.70

BAY c 9263

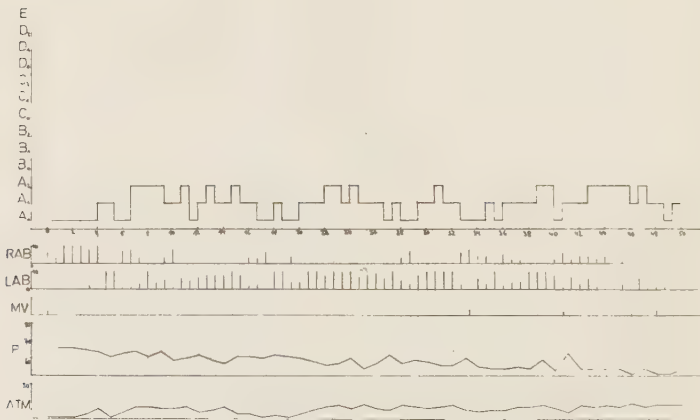


Abb. 12a

SE. Ot., 23 ♂

25.11.70

BAY c 9263

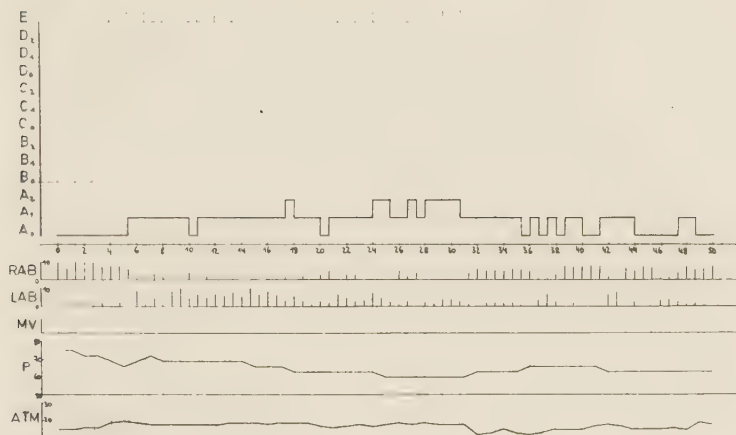


Abb. 12b

SE. Ot., 23 ♂

28.11.70

BAY c 9263

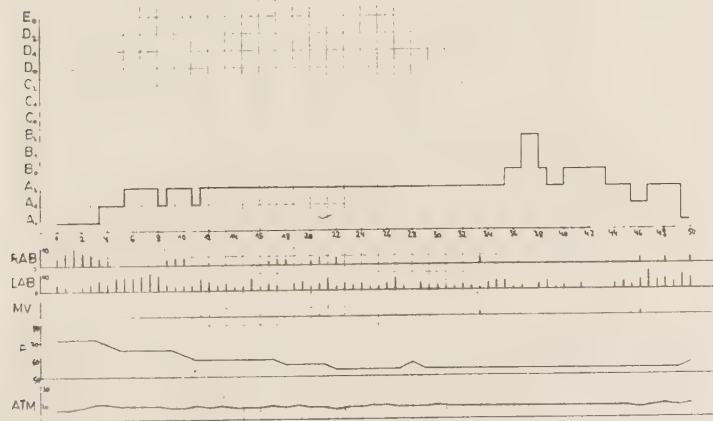


Abb. 12c

SE. Ot., 23 ♂

2.12.70

BAY c 9263

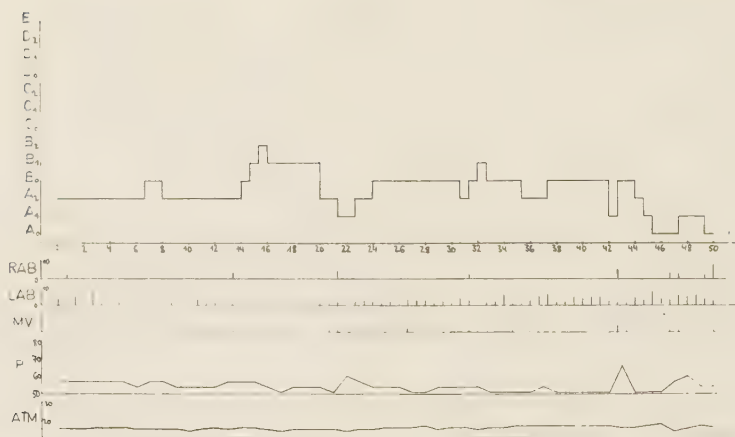


Abb. 12d

Abb. 12a-d: Vigilanzverläufe (Hypnogramme) einer gesunden Versuchsperson vor Einnahme (a), 2 Stdn. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und 7-tägiger (d) Einnahme des Präparates. Im Ausgangsverhalten deutliche spontane Schläfrigkeitsstadien, im weiteren Verlauf zunehmende Vigilanzschwankungen und Schläfrigkeitsstadien analog Abb. 10 und 11. Entsprechendes Verhalten von raschen und langsamen Augenbewegungen; uncharakteristisches Verhalten der Atmung.

Neben dem EEG wurden auch die anderen Meßgrößen in 40 sec.-Intervallen ausgewertet. Um visuelle Blockade-reaktionen untersuchen zu können (Blockade des α -Rhythmus beim Öffnen der Augen, Reaktivierung bei Lidschluß), wurden die einzelnen Versuchspersonen zu Beginn und am Ende der Ableitung aufgefordert, die Augen kurzzeitig zu öffnen. Die Häufigkeit der raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen wurde in Indexwerten ausgedrückt, die der Prozentzeit entsprechen (10 = 100 %, 5 = 50 %, 0 = 0 %). Ähnliches gilt auch für die Auswertung der Bewegungen.

Die Pulsfrequenz ergab sich aus der Anzahl der QRS-Komplexe pro Minute.

III. BEFUNDE

1. EEG

a) Vigilanz

Im Verlauf des Versuches ergaben sich deutliche Unterschiede in der Vigilanz. Abbildung 13 zeigt die Mittelwertskurven von 9 Versuchspersonen vor Einnahme (a), 2 Stdn. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und 7-tägiger (d) Einnahme des Präparates.

Die Mittelwerte zeigen die progressive Zunahme der Vigilanz-Indices bei den Kontrollen, jedoch relativ hohe Werte des Ausgangsverhaltens vor Einnahme des Medikaments. Dies dürfte durch die erheblichen spontanen Schläfrigkeitsstadien einzelner Versuchspersonen (vgl. Abb. 12) bei der ersten Untersuchung bedingt sein und somit einen Zufallsbefund darstellen. Entsprechendes

Verhalten von raschen und langsamen Augenbewegungen (Minderung der raschen Augenbewegungen des Wachzustands, Zunahme der langsamen Augenbewegungen von Schläfrigkeitsstadien), Absinken der Pulsfrequenz bei besserer Entspannung; die Atmung zeigt keine wesentlichen Veränderungen.

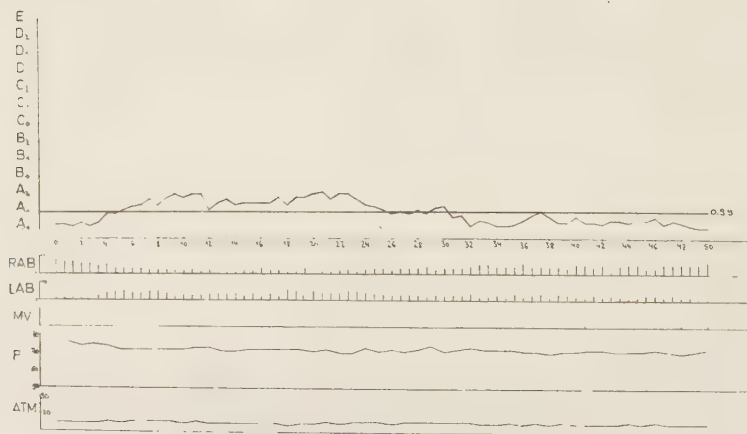


Abb. 13a: Mittelwertskurve von 9 Versuchspersonen vor Einnahme des Präparates

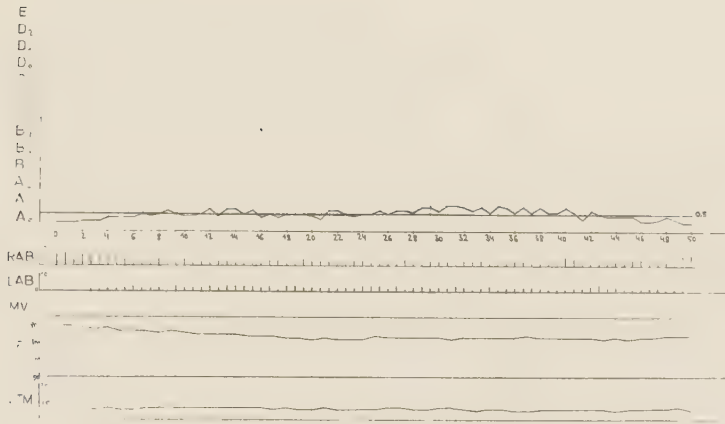


Abb. 13b: Mittelwertskurve von 9 Versuchspersonen
2 Stdn. nach 1. Einnahme des Präparates

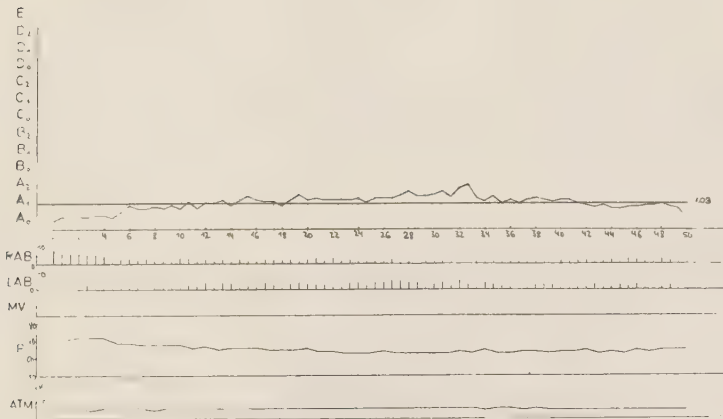


Abb. 13c: Mittelwertskurve von 9 Versuchspersonen
nach 3-tägiger Einnahme des Präparates

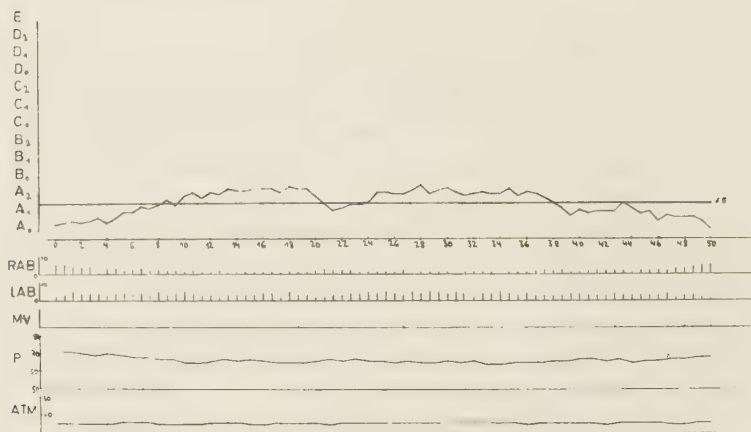


Abb. 13d: Mittelwertskurve von 9 Versuchspersonen
nach 7-tägiger Einnahme des Präparates

Errechnet man den Gesamtmittelwert für die jeweilige Ableitung (Abb. 14), so zeigt sich deutlich die progressive Zunahme der Vigilanz während der Medikation.

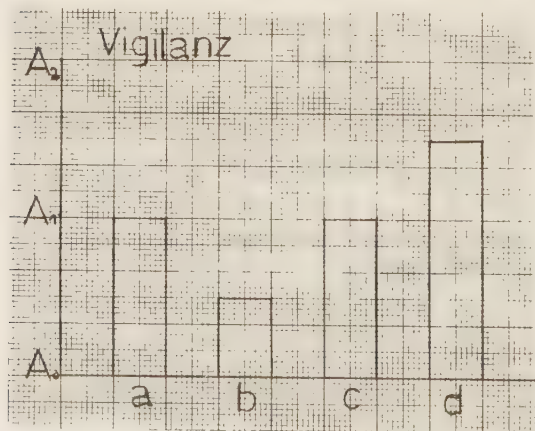
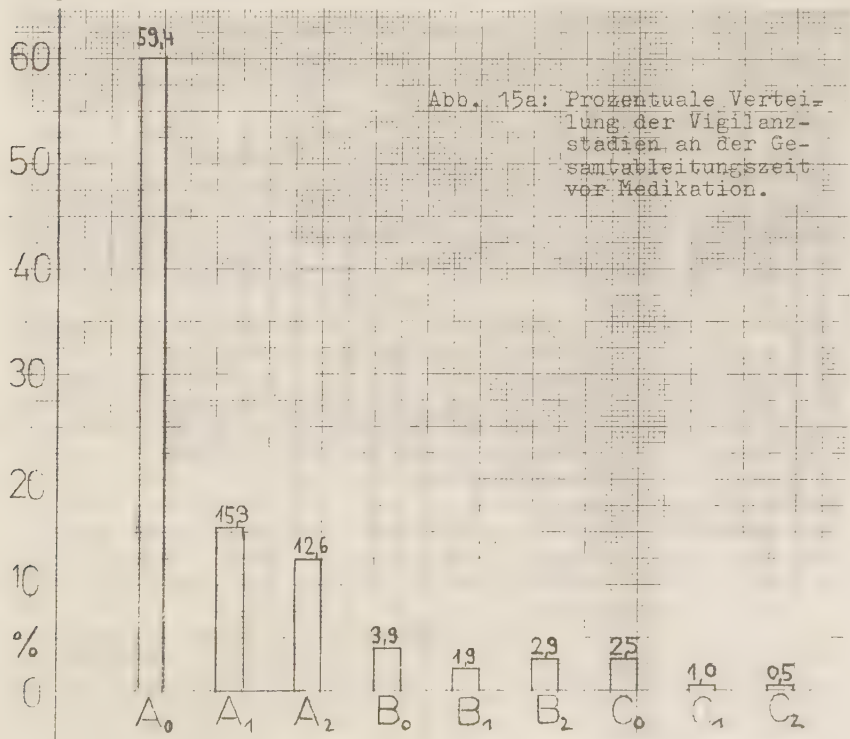


Abb. 14: Vergleichende Säulendarstellung der Gesamtmittelwerte vor Medikation (a), 2 Stdn. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und 7-tägiger (d) Einnahme.

Ein Anstieg der Schläfrigkeitsneigung läßt sich auch aus einem Vergleich der prozentualen Verteilungen der Vigilanzstadien an der gesamten Ableitungszeit ablesen (Abb. 15). Die hohen Werte vor Einnahme des Medikaments (a) sind wiederum auf die spontanen Schläfrigkeitsstadien einzelner Versuchspersonen zurückzuführen (vgl. Abb. 13a). Nach 3tägiger Einnahme beträgt der Anteil des Wachstadiums A 46,2 % (c), um nach 7tägiger Einnahme auf einen Wert von 29,8 % (d) abzusinken. Entsprechend nehmen die Werte, die das Stadium des Einschlafens charakterisieren, langsam zu. 2 Stdn. nach der 1. Einnahme ergibt sich für B ein Wert von 0,8 %, nach 3tägiger und 7tägiger Einnahme des Medikaments Werte von 2,8 % bzw. 8,3 %. Genaue Zahlenangaben sind der Abb. 15 zu entnehmen.



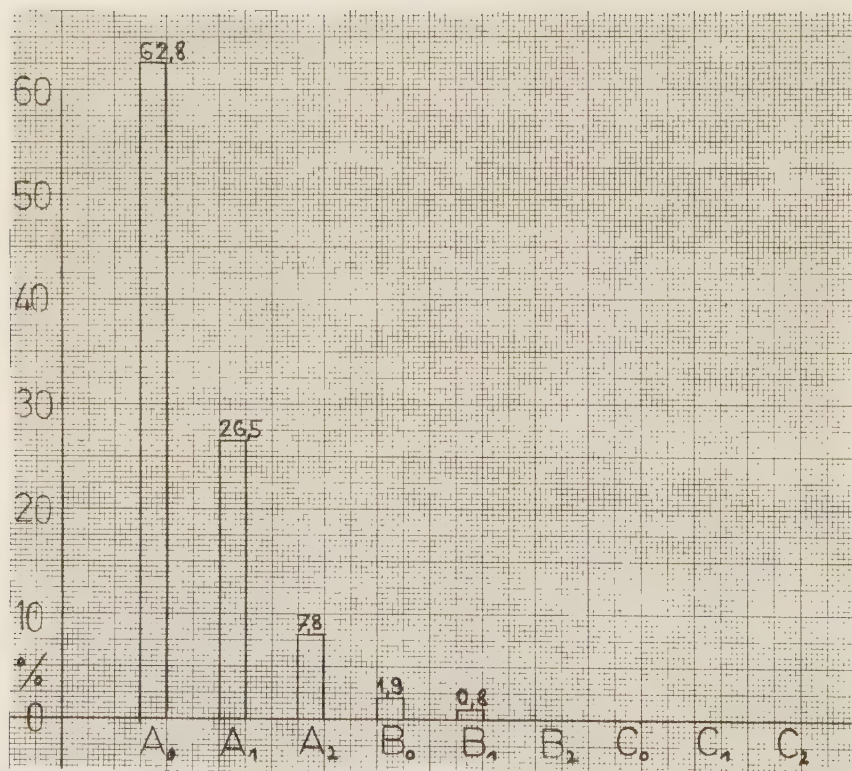


Abb. 15b: Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien an der Gesamtableitungszeit, Ableitung 2 Stdn. nach 1. Einnahme des Medikaments.

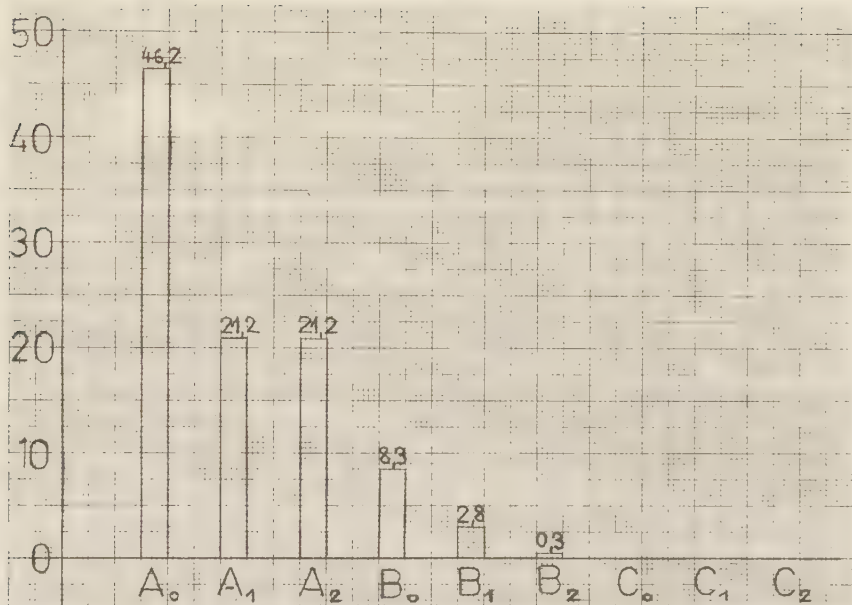


Abb. 15c: Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien an der Gesamtableitungszeit, Ableitung nach 3-tägiger Einnahme des Medikaments.

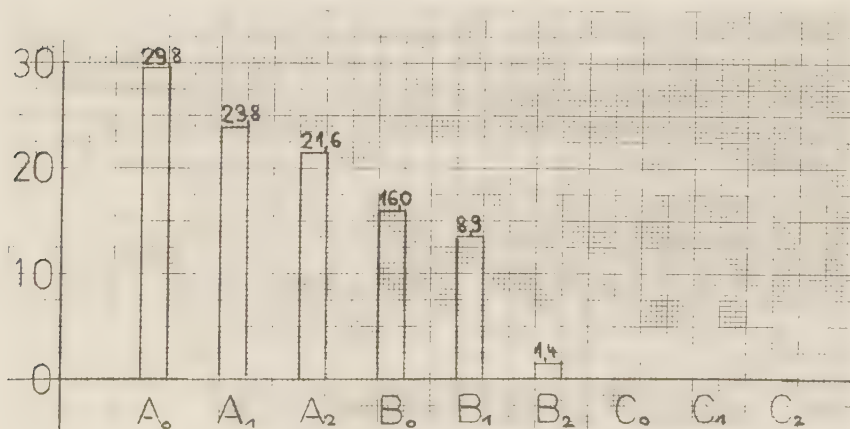


Abb. 15d: Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien an der Gesamtableitungszeit, Ableitung nach 7-tägiger Einnahme des Medikaments.

b) Maximale Schlaftiefe

Mit zunehmender Verabreichung des Präparates nimmt die Schlaftiefe bei den einzelnen Probanden zu. Das Ausgangsverhalten vor Einnahme zeigt die spontanen Schläfrigkeitsstadien einzelner Versuchspersonen; die hohen Werte von drei Versuchspersonen (3, 8, 9) sind jedoch als Zufallsbefund zu werten (vgl. Abb. 13a, 14a und 15a). Nach dreitägiger Einnahme wird häufig das Stadium A_2 erreicht (Abb. 16c), nach siebentägiger Applikation hat der prozentuale Anteil von B_2 an der Gesamtableitungszeit zugenommen (Abb. 16d).

Abb. 16 zeigt, in welcher Minute die Versuchspersonen das maximale EEG-Stadium erreichten. Daraus ergeben sich die Einschlafzeiten, von denen Mittelwerte berechnet wurden (Abb. 16e).

Die anderen Werte in Abb. 16a-c beziehen sich auf den prozentualen Anteil der Schlafstadien an der gesamten Ableitungszeit für jede Testperson. Die Werte hinter dieser Zahlenreihe geben die Dauer der von jeder Testperson erreichten maximalen Schlaftiefe an (ausgedrückt in Minuten). Die Mittelwerte der Dauer der maximalen Schlaftiefe sind mit dem tiefsten Schlafstadium der Abb. 15a-c identisch.

	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
1.VP	in der 18. 98.7	1.3	0.7min										0 min %
2.VP	100												0 min %
3.VP	in der 31. 15.8	2. 13.2	1. 13.2	4. 5.2	9. 7.9	7. 13.2	18. 18.4	21. 9.2		2min			min %
4.VP	in der 4. 78.9	6. 11.8	9.2	4.7min									min %
5.VP	in der 5. 30.3	8. 43.4	26.4	13.3min									min %
6.VP	in der 6. 35.5	6. 43.4	21.1	10.7min									min %
7.VP	in der 20. 98.7	1.3	0.7min										min %
8.VP	in der 2. 13.2	4. 15.8	6. 39.5	7. 23.7	9. 4.0	4.0	2min						min %
9.VP	in der 2. 63.1	9. 7.9	10. 4.0	11. 6.5	12. 5.3	20. 9.2	4.0	2min					0 min %

Abb. 16a: Maxima der erreichten Schlafstadien der einzelnen Versuchspersonen während der Ableitung vor Medikation.

Die erste Zahlenreihe zeigt an, in welcher Minute die Versuchsperson die entsprechenden Schlafstadien erreicht hat, die zweite Zahlenreihe bezieht sich auf den prozentualen Anteil der Schlafstadien an der gesamten Ableitungszeit. Die Werte hinter dieser Zahlenreihe geben die Dauer der erreichten maximalen Schlafstiefe an.

Das Zeichen ○ am rechten Bildrand zeigt jene Versuchspersonen, die schon an anderen Versuchen teilgenommen haben.

	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
1.VP	in der 11. 26.	81.6	17.1	13.1	0.7min								min %
2.VP	in der 12. 27.	89.5	1.3	9.2	4.7min								min %
3.VP	in der 4. 7. 8.	56.7	19.0	19.0	5.4	1.3min							min %
4.VP	in der 12. 14.	40.8	50	9.2	4.7min								min %
5.VP	in der 6. 8.	30.3	59.2	10.5	5.3min								min %
6.VP	in der 32.	94.7	5.3	2.7min									min %
7.VP	in der 5.	84.2	15.8	8min									min %
8.VP	in der 2. 4. 30. 36.	18.4	42.1	19.7	11.8	7.9	4min						min %
9.VP	in der 9. 22.	69.0	28.9	1.3	0.7min								min %

Abb. 16b: Maxima der erreichten Schlafstiefen der einzelnen Versuchspersonen während der Ableitung 2 Stdn. nach 1. Einnahme des Medikaments.

	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
1.VP	in der 93.4	20. 6.6	3.3min									0	min %
2.VP	in der 51.3	9. 7.9	11. 23.7	15. 11.8	21. 5.3	2.7min						0	min %
3.VP	in der 55.3	3. 43.4	34. 1.3	0.7min									min %
4.VP	in der 11.8	4. 31.6	6. 44.7	30. 11.8	6min							0	min %
5.VP	in der 9.2	4. 9.2	6. 68.4	36. 10.5	38. 2.6	1.3min						0	min %
6.VP	in der 81.6	23. 15.8	32. 2.6	1.3min									min %
7.VP	in der 89.5	16. 10.5	5.3min										min %
8.VP	in der 2.6	1. 15.8	6. 31.6	12. 32.9	22. 17.1	8.7min							min %
9.VP	in der 21.1	1. 50.3	19. 18.4	20. 7.9	20. 2.6	1.3min						0	min %

Abb. 16c: Maxima der erreichten Schlaf-tiefen der einzelnen Versuchspersonen während der Ableitung nach 3-tägiger Einnahme des Medikaments.

	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
1VP	in der 10.	10.	12.	12.									0 min
	31.6	21.1	15.8	23.7	7.9	4min							%
2VP	in der 1.	9.	17.	26.									0 min
	21.1	31.6	23.7	14.5	9.2	4.7min							%
3VP	in der 3.	7.	10.	14.									0 min
	64.4	21.1	9.2	4.0	1.3	0.7min							%
4VP	in der 6.	12.											0 min
	17.1	51.3	31.6	16min									%
5VP	in der 22.	2.	8.	16.	16.								0 min
	5.3	9.2	38.2	35.5	10.5	1.3	0.7min						%
6VP	in der 21.	6.	11.	20.									0 min
	5.3	17.1	13.7	17.1	1.3	0.7min							%
7VP	in der 11.	32.											0 min
	67.1	27.6	5.3	2.7min									%
8VP	in der 1.	2.	8.	9.	11.								0 min
	2.6	17.1	35.5	28.8	14.4	1.3	0.7min						%
9VP	in der 2.	6.	11.	18.	28.								0 min
	7.9	18.4	22.3	21.1	19.7	10.3	5.3min						%

Abb. 16d: Maxima der erreichten Schlaf-tiefen der einzelnen Versuchspersonen während der Ableitung nach 7-tägiger Einnahme des Medikaments.

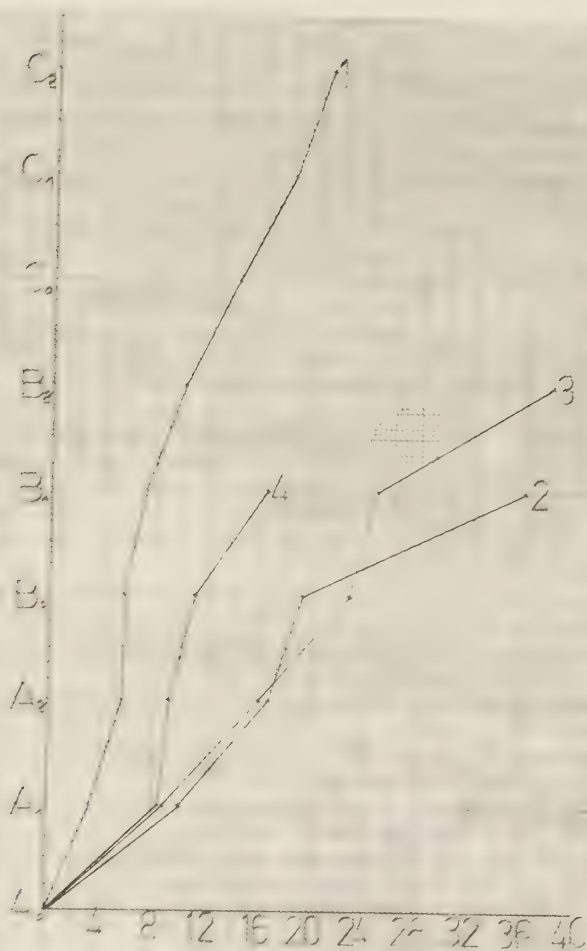


Abb. 156

c) Besondere Graphoelemente

Die Indexwerte für K-Komplexe, Vertex-Wellen und andere Graphoelemente ergeben sich aus folgender Übersicht (Tab. 2). Dabei beziehen sich die Zahlen auf absolute Häufigkeit der Elemente bei Vertex-Wellen und K-Komplexen, auf die der Prozentzeit entsprechenden Indices bei Sigma-Spindeln, Serien von Lamdoid- oder Rho-Wellen und ψ -Gruppen.

	V	K/KW	σ	ρ	ψ
Vp ₁	-	- -	-	-	-
Vp ₂	-	- -	-	-	-
Vp ₃	44	81/18	69	3	-
Vp ₄	-	- -	-	-	-
Vp ₅	-	- -	-	-	-
Vp ₆	2	1/1	2	-	-
Vp ₇	-	- -	-	-	-
Vp ₈	31	- -	4	9	2
Vp ₉	56	11/4	4	7	-
	133	93/23	73	19	2

Tab. 2a: Ableitung vor Medikation

	V	K/KW	σ	ϵ	ν^h
Vp ₁	-	- -	-	-	-
Vp ₂	-	- -	-	-	-
Vp ₃	-	- -	1	-	-
Vp ₄	-	- -	-	-	-
Vp ₅	-	- -	-	-	-
Vp ₆	-	- -	-	-	-
Vp ₇	-	- -	-	-	-
Vp ₈	13	7/2	-	-	1
Vp ₉	-	- -	-	-	-
	13	7/2	1	-	1

Tab. 2b: 1. Ableitung unter Medikation

	V	K/KW	σ	ϵ	ν^h
Vp ₁	-	- -	-	-	-
Vp ₂	3	- -	1	19	10
Vp ₃	-	- -	-	-	-
Vp ₄	-	2/2	-	-	-
Vp ₅	1	6/1	-	-	1
Vp ₆	-	- -	-	-	-
Vp ₇	-	- -	-	-	-
Vp ₈	48	5/1	3	-	-
Vp ₉	20	4/1	1	-	1
	72	17/5	5	19	12

Tab. 2c: 2. Ableitung unter Medikation

	V	K/KW	σ	ξ	η
Vp ₁	9	1/1	31	2	-
Vp ₂	-	- -	-	-	200
Vp ₃	-	4/0	-	-	-
Vp ₄	1	2/2	-	-	-
Vp ₅	1	13/1	12	5	-
Vp ₆	6	1/1	2	25	-
Vp ₇	-	- -	-	-	-
Vp ₈	39	6/1	12	-	-
Vp ₉	75	42/13	-	-	2
	131	69/19	57	32	202

Tab. 2d: 3. Ableitung unter Medikation

Von den einzelnen Ableitungen wurden jeweils die Mittelwerte gewonnen. Diese ergeben sich aus der graphischen Darstellung (Abb. 17).

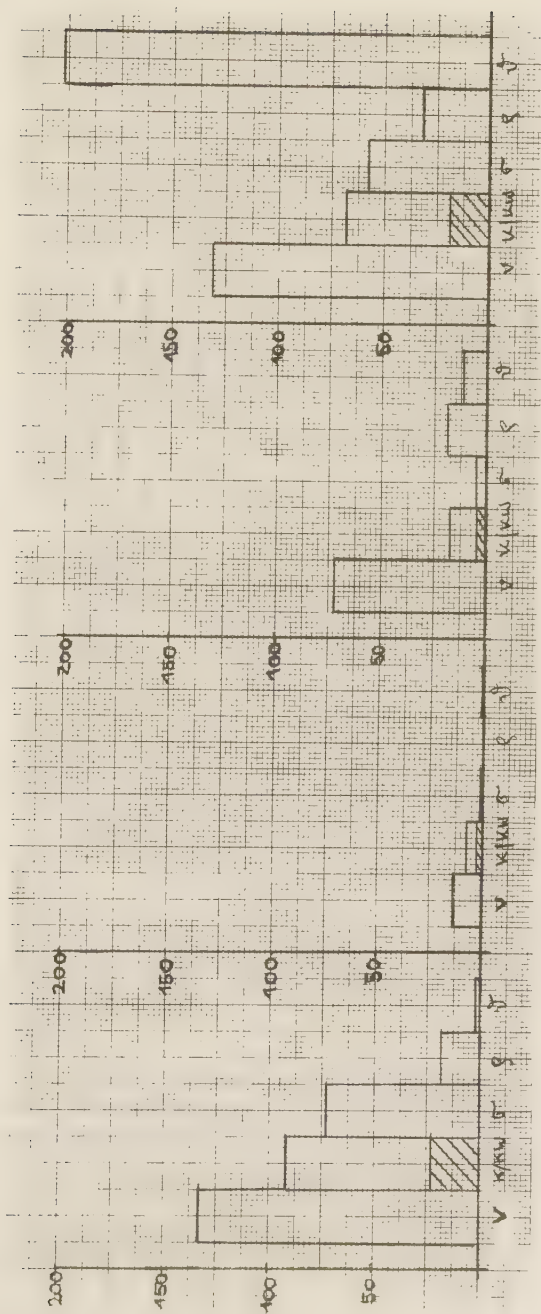


Abb. 17: Säulendarstellung der Indexwerte besonderer Graphoelemente.

2. Okulogramm

Um die motorische Aktivität beurteilen zu können, wurden die langsamen und raschen Augenbewegungen registriert. Die Mittelwerte zeigen eine Minderung der raschen Augenbewegungen des Wachzustandes (LID) und eine Zunahme der langsamen Augenbewegungen von Schläfrigkeitsstadien (LAB), jedoch relativ hohe Werte des Ausgangsverhaltens vor Einnahme des Medikaments. Dies dürfte wiederum durch die spontanen Schläfrigkeitsstadien einzelner Probanden bedingt sein und somit einen Zufallsbefund darstellen (Abb. 18).

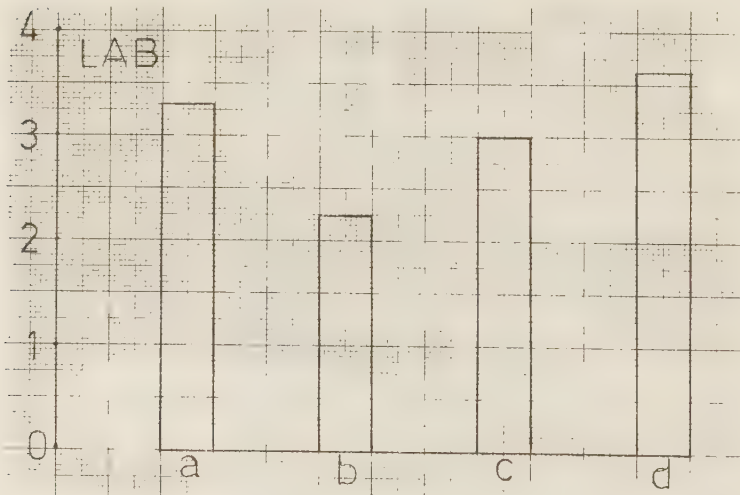


Abb. 18a: Mittelwerte der langsamen (LAB) Augenbewegungen vor Medikation (a), 2 Stdn. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und nach 7-tägiger (d) Einnahme des Präparates.

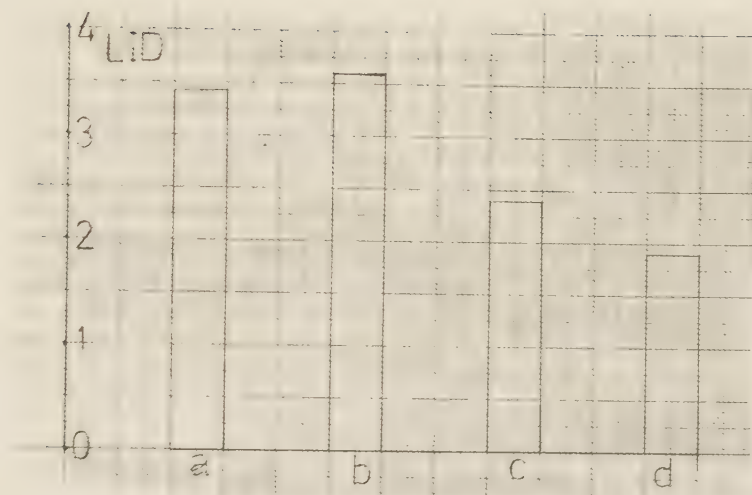


Abb. 18b: Mittelwerte der raschen (IID) Augenbewegungen vor Medikation (a), 2 Stdn. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und nach 7-tägiger (d) Einnahme des Präparates.

3. Puls

Im EKG konnten keine wichtigen qualitativen Veränderungen beobachtet werden. Die Abnahme der Herzfrequenz wie auch anderer vegetativ gesteuerter Funktionen ergibt sich aus dem herabgesetzten Energiebedarf in Ruhe und aus dem erhöhten parasympathischen Tonus im Schlaf.

Vor Medikation wurde eine Pulsfrequenz von 76/min. gemessen, im Verlauf des Versuchs nahm sie leicht ab, um einen Endwert von 71/min. zu erreichen. Während der Medikation lag die durchschnittliche Anfangsfre-

quenz bei 80/min. bei der 1. Kontrollableitung und jeweils bei 71/min. bei der 2. und 3. Kontrollableitung. Am Ende der Ableitungen wurden Werte von 74, 65 und 68 gemessen. Auch hier war die Frequenzabnahme nur gering (Abb. 13).

Als Mittelwerte wurden folgende Zahlen gefunden: Vor Medikation 71,9/min., während der Medikation 74,1/min., 65,3/min. und 66,4/min. (Abb. 19).

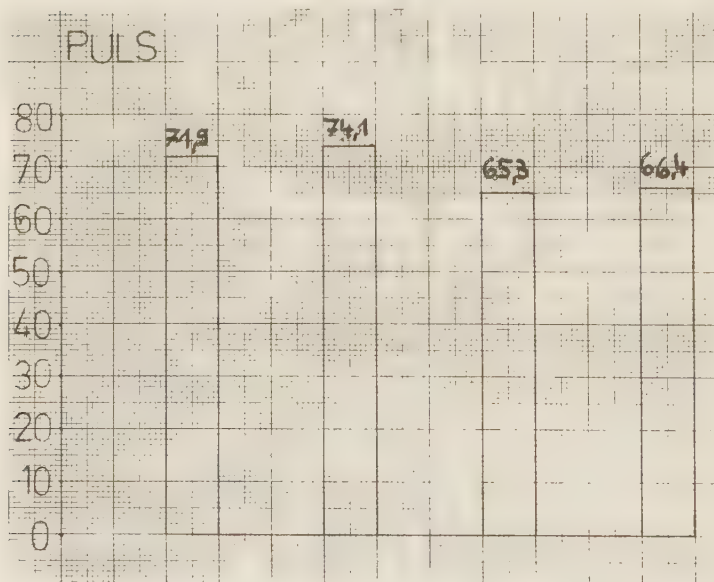


Abb. 19: Mittelwerte der Pulsfrequenz/min. vor Medikation (a), 2 Stdn. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und 7-tägiger (d) Einnahme des Präparates.

4. Atmung

Während eine erforderliche Änderung des Herminutenvolumens sich unter Bevorzugung der Frequenz und erst sekundär durch Änderung des Schlagvolumens vollzieht, gelten für das Gesamt-Atemvolumen andere Gesetze. Hier vollzieht sich eine sinnvolle Anpassung an den jeweiligen Energiebedarf durch Änderung der Atemtiefe. Daher stellt die Berechnung der Atemfrequenz allein keinen ausreichenden Gradmesser für eine genauere Beurteilung der Atemfunktion dar. Als Mittelwerte ergab sich vor Medikation eine Frequenz von 15,5, für die Kontrollableitungen, die während der Medikation durchgeführt wurden, Werte von 16,4, 15,6 und 15,8 (Abb. 20).

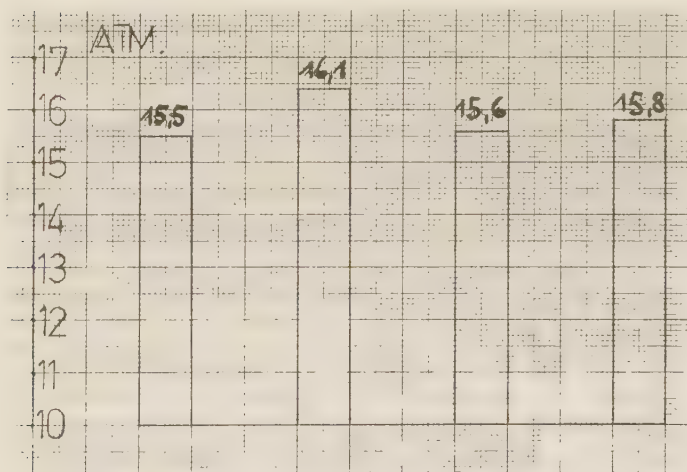


Abb. 20: Mittelwerte der Atemfrequenz vor Medikation (a), 2 Stdn. nach 1. Einnahme (b), nach 3-tägiger (c) und nach 7-tägiger (d) Einnahme des Präparates.

5. Subjektive Angaben

Alle Probanden klagten über Schläfrigkeit, die schon am ersten Tag nach Tabletteneinnahme auftrat, sich bei einigen Testpersonen zu ausgeprägtem Schlafbedürfnis steigerte und mit zunehmender Versuchsdauer verstärkte. Vier Personen gaben Schwierigkeiten beim Lesen an ("Verschwimmen der Zeilen"). Alle Versuchsteilnehmer berichteten von einer gesteigerten ERLust, einige klagten über Nachlassen der Geschmacksempfindung. Die 9 Probanden verspürten ein unangenehmes "Bauchgrimmen" und ein "sich innerlich wund fühlen". Alle Teilnehmer klagten über eine Pollakisurie, ebenso über Brennen in der Harnröhre, besonders bei der Miktion.

6. Blutdruck

Bei Vergleich der Blutdruckwerte ergaben sich keine auffälligen Befunde. Bei den Kontrollen vor Medikation zeigte sich ein systolischer Druckabfall von etwa 10 mm Hg, während der diastolische Endwert dem Ausgangswert entsprach. Die Kontrollableitungen während der Medikation zeigten ein ähnliches Bild. Auch hier fielen die systolischen Drücke unwesentlich ab, die diastolischen Werte blieben annähernd gleich.

IV. DISKUSSION

Zur Testung des Antimykotikums stellten sich 9 Personen zur Verfügung. Um vergleichbare Resultate zu erhalten, wurden alle Versuche zur selben Zeit und im gleichen Raum durchgeführt. Die Ergebnisse wurden durch die verschiedenen akustischen Weckreize nicht entscheidend beeinflusst.

Die prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien an der Gesamtableitungszeit vor Medikation ergibt relativ hohe Werte für die Stadien B_0 - B_2 . Die Häufigkeit der Stadien C_0 - C_2 stellt einen ungewöhnlichen Befund dar, der auf die spontane Schläfrigkeit einzelner Versuchspersonen zurückzuführen ist. Es fällt auf, daß von der spontanen Schläfrigkeit besonders solche Versuchspersonen betroffen waren, die schon aus früheren Experimenten mit der Untersuchungssituation vertraut waren. Es liegt nahe anzunehmen, daß Gewöhnung etc. bei ihnen Entspannung förderte. Unter dieser Voraussetzung müßte überlegt werden, warum es bei ihnen im weiteren Verlauf des Versuchs nicht zu noch stärkerer Schläfrigkeit kam. Es wäre möglich, daß das Empfinden störender Sensationen nach der ersten Tabletteneinnahme, wie Bauchgrimmen und Pollakisurie, das Einschlafen hinderte.

Unabhängig davon wäre es aber auch möglich, daß mehrere Versuchspersonen schlaffördernden atmosphärischen Bedingungen ausgesetzt waren. Die Überprüfung des Datums der 1. Ableitung zeigt, daß die Elektroenzephalogramme der Versuchspersonen mit starker Schläfrigkeit am gleichen Tage abgeleitet wurden.

Das stützt diese Vermutung. Es ist auch möglich, daß diese Versuchspersonen, die einander gut kannten, am

Vorabend gleichem Schlafentzug ausgesetzt waren. Durch nachträgliches Befragen konnte das jedoch nicht bestätigt werden.

Wenn auch keine eindeutige Klärung dieser anfänglichen Schläfrigkeit möglich ist, so kann sie jedenfalls nicht in eine Kausalbeziehung mit der Medikation gebracht werden und stellt für die vergleichende Verlaufsbeurteilung ein Artefakt dar, das vernachlässigt werden kann.

Im Verlauf des Versuchs ergibt sich eine deutliche Zunahme der Schläfrigkeit (Abb. 14 + 15). Der Vergleich der maximalen Schlaftiefen zeigt die Zunahme von der 1. bis zur 3. Ableitung unter Medikation (Abb. 16).

Die Verteilung der Vertex-Wellen (V), Sigma-Spindeln (σ) und Lamdoid- bzw. Rho-Wellen (ρ) entspricht etwa dem Anteil der B-Stadien. Diese Graphoelemente sind Bestandteile der Stadien B_1 - B_2 . Betrachtet man wiederum den hohen prozentualen Anteil der B-Stadien vor Tabletteneinnahme als Zufallsbefund, so ergibt sich während der Medikation eine Zunahme der Graphoelemente, die für das B-Stadium charakteristisch sind (Tab. 2). Die hohe Anzahl der ψ -Wellen der 3. Ableitung unter Medikation beruht auf dem abnormen EEG einer Versuchsperson (Vp_2 , Tab. 2). Die Verteilungsprofile dieser Graphoelemente zeigen dem prozentualen Anteil der B-Stadien gemäß ein harmonisches Verhältnis. Sie entsprechen den Profilen, wie wir sie auch von Spontanschlaf-Untersuchungen kennen. Daraus kann man schließen, daß die Substanz (1-imidazolyl-diphenyl-dichloressigsäure-methylester-hydrochlorid) nicht zu der Gruppe hypnotisch wirkender Pharmaka vom Typ der sogenannten β -Aktivatoren des EEG, wie Barbituraten und Benzodiazepinen, gehört. Offenbar

dämpft sie die cortikale Aktivität in gleichem Maße wie die subcortikale; von der raschen β -Tätigkeit nimmt man dagegen an, daß sie durch cortikale funktionelle Desafferenzierung bei subcortikaler Inhibition und geringerer cortikaler Dämpfung entsteht.

Besonders hervorzuheben in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß bei Vp_2 das EEG von der 3. zur 4. Ableitung eine zunehmende Verschlechterung zeigte und zuletzt als abnorm bezeichnet werden müßte. Allerdings bestanden bei dieser Versuchsperson auch klinische Zeichen einer vegetativen Labilität.

Die langsamen und raschen Augenbewegungen entsprechen den jeweils erreichten Schlafstadien. Mit zunehmender Schläfrigkeit kommt es zu einer Abnahme der raschen Augenbewegungen und zu einer Zunahme von langsamen, pendelförmigen Bulbusbewegungen (Abb. 18). Werden jedoch mittlere Schlafstadien erreicht, so nimmt auch ihre Häufigkeit ab (Abb. 13). Die relativ hohen Ausgangswerte müssen wiederum als Zufallsbefund angesehen werden.

Mit zunehmender Entspannung und Schlaftiefe vermindert sich im allgemeinen die Pulsfrequenz (Abb. 13). Ein entsprechendes Verhalten zeigen die Mittelwerte (Abb. 19). Auch hier ergibt sich ein relativ niedriger Wert des Ausgangsverhaltens, der wiederum durch die Schläfrigkeit einzelner Probanden bedingt ist. Dieses Ergebnis (71,9) erreicht dennoch annähernd das der 1. Ableitung unter Medikation, was durch die abnorm hohe Pulsfrequenz einer Versuchsperson (Vp_6) bedingt ist.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte der Atemfrequenz

und des Blutdrucks läßt sich ähnliches Verhalten erkennen (Abb. 20). Bei einzelnen Verläufen (Abb. 10c und 10d) fällt auf, daß es bei besserer Entspannung und Schläfrigkeit zu einer Zunahme der Atemfrequenz kam. Das dürfte damit zusammenhängen, daß die Versuchspersonen im Wachzustand bei gespannter Erwartung relativ flach und gepreßt atmen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 9 gesunden Versuchspersonen wurde der Einfluß von BAY c 9263 (1-imidazolyl-diphenyl-essigsäure-methylester-hydrochlorid) untersucht. Die Versuchspersonen erhielten das Mittel in Kapseln zu 0,5 g dreimal täglich während 8 Tagen.

Am Tag vor der 1. Einnahme, 2 Stdn. nach der 1. Einnahme, am 4. und am 8. Tag wurden EEG, Okulogramm, EKG und Mechanogramm registriert. Im Laufe der Versuche nahmen subjektiv empfundene Schläfrigkeit und Schlafstadien im EEG zu. Aktivierung rascher Tätigkeit fehlte im EEG, die Verteilung bestimmter Graphoelemente entsprach physiologischen Verhältnissen. Bei einer Versuchsperson (Vp_2) konnte bei der letzten Ableitung ein abnormes EEG festgestellt werden. Alle Personen klagten über Müdigkeit, einige über stark ausgeprägtes Schlafbedürfnis. Dazu gaben alle Probanden eine gastro-intestinale Unverträglichkeit an.

VI. LITERATURANGABEN

- ASERINSKY , E.: Two types of ocular motility occurring in sleep. J. appl. Physiol. 8 (1955), 1 - 10.
- FEINBERG, J. and CARLSON, V.R.: Sleep variables as a function of age in man. Arch. Gen. Psychiat. 18 (1968), 239.
- DEMENT, W.C. and KLEITMAN, N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. EEG-clin. Neurophysiol. 9 (1957), 673 - 689.
- DEMENT, W.C. and WOLPERT, E.A.: The relation of eye movements, body motility and external stimuli to dream content. J. exp. Psychol. 55 (1958), 543.
- FINCKH, R. und KUGLER, J.: Eignung verschiedener Mittel für das Schlaf-EEG. Arzneimittel-Frschg. (Drug Res) 14 (1964), 969 - 972.
- FISCHGOLD, H. und DREYFUS-BRISAC, C.: Diagnostik - Kunst und Lehre zu Erkennen: Ein Elektroenzephalogramm. Thieme-Verlag, Stuttgart 1966.
- GÄNSHIRT, H.: Die Bedeutung der Elektroenzephalographie in der Klinischen Neurologie. Nervenarzt, Berlin, 30/3 (1959), 111 - 115.
- GIBBS, F.A. and GIBBS, E.L.: Atlas of Electroencephalography. Vol. 3, Cambridge 1964.
- HAASE, H.J.: Neuroleptica, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Janssen GmbH, Düsseldorf 1966.

- HOFFMEISTER, F.: Über den physiologischen und den medikamentösen Schlaf. Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), 85.
- JESSEL, E.: Therapie von Angst- und Spannungszuständen. Ärztl. Praxis 2 (1957), 10.
- JOVANOVIĆ, U.J.: Schlafforschung und ihre klinischen Aspekte. Nervenarzt 41 (1970), 5.
- KUGLER, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 1966.
- KUGLER, J.: K-Komplexe. EEG/EMG 4 (1973), 34 - 36
- KUGLER, J. und LAUB, M.: Lambdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf. In: The Nature of Sleep, Gustav-Fischer-Verlag, 1973, 31 - 35.
- KUGLER, J.: Indexwerte bestimmter Grapho-Elemente in Hypnogrammen. In: Beiträge zum Symposium "Die Quantifizierung des Elektroencephalogramms" der Arbeitsgemeinschaft für Methodik in der Elektroencephalographie, Jongny sur Vevey, Mai 1973.
- KUGLER, J. und FINCKH, R.: Die Schlafaktivierung des EEG mit einem barbiturfreien Mittel (Thalidomid). Psychiat. Neurologie, Basel, 143 (1962), 45 - 54.
- KUHLO, W.: Das Hirnstrombild im Schlaf. Münch. Med. Wschr. 38 (1965), 1942 - 1949.
- MÜLLER, L.R.: Über den Schlaf. Mit Beiträgen zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes. Von E. Wöhlisch, Urban & Schwarzenberg Verlag München, 1948.

- PÖLDINGER, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie.
Wissenschaftl. Dienst, Roche,
2. Auflage 1971, 37 - 95.
- ROHRACHER, H. Die gehirnelektrischen Erscheinungen bei Sinnesreizen.
Zschr. Psychol., Leipzig, 40
(1937).
- TÖNNIES, J.F.: Die physikalischen Grundlagen des EEG.
In: Klinische Elektroencephalographie; hrsg. von R. Janzen,
Springer-Verlag, Berlin 1961.
- WALTER, G.: Das lebende Gehirn.
Knaur-Verlag, Köln 1961.
- WILLIAMS, R.L. et al.: Schlafmuster im EEG bei Erwachsenen.
Electroencephalography clin.
Neurophysiol. 17 (1964), 376 - 381.

Lebenslauf

Am 28. 1. 1948 wurde ich als 4. Kind des praktischen Arztes Dr. Josef Höcht und seiner Ehefrau Irene, geb. Englert in Marktredwitz geboren.

Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule in Marktredwitz, und von 1958 - 1967 war ich Schüler des Humanistischen Gymnasiums der Benediktinerabtei Metten, wo ich im Juli 1967 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, das ich im Juli 1973 mit der ärztlichen Prüfung abschloß.

